

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THÈSE

N°

103

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre NOEL

Né le 30 septembre 1915, à Hierges (Ardennes)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 7 JUIN 1943 194

SUR UN CAS
D'OSTÉOSE PARATHYROÏDIENNE
PAR ADÉNOME MALIN

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1943

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **NOEL.**

Prénom : **Pierre.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

NOEL (Pierre). — Sur un cas d'ostéose parathyroïdienne par adénome malin. — *Paris, Jouve et C^{ie}, 1943, in-8°, 72 p. + 4 pl. hors-texte.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1943, N°.....*)

2

NOEL (Pierre). — Sur un cas d'ostéose parathyroïdienne par adénome malin. — *Paris, Jouve et C^{ie}, 1943, in-8°, 72 p. + 4 pl. hors-texte.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1943, N°.....*)

3

NOEL (Pierre). — Sur un cas d'ostéose parathyroïdienne par adénome malin. — *Paris, Jouve et C^{ie}, 1943, in-8°, 72 p. + 4 pl. hors-texte.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1943, N°.....*)

4

NOEL (Pierre). — Sur un cas d'ostéose parathyroïdienne par adénome malin. — *Paris, Jouve et C^{ie}, 1943, in-8°, 72 p. + 4 pl. hors-texte.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1943, N°.....*)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre NOEL

Né le 30 septembre 1915, à Hierges (Ardennes)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 194

SUR UN CAS
D'OSTÉOSE PARATHYROÏDIENNE
PAR ADÉNOME MALIN

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1943

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRÉ.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	QUÉNU.
	BROCC.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT
Assistance médico-sociale	N...
	DOGNON.
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET.... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD.... Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 JOANNON. Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOUQUIN.... Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHT..... Physiologie.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE..... Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale
 HUGUENIN Anatomie pathologique.

MM.

LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIEVRE... Médecine légale.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULÉ		GATELLIER...	
CHABROL.....		de GAUDART	
CHEVALLIER....		d'ALLAINES	
LAROCHE Guy...		MOULONG UET	
MOREAU.....		MOURE	
SÉZARY			

MM.	
ÉCALLE.....	Clinique obstétricale
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A qui nous dédions ce travail, en reconnaissance et en remerciement pour le magnifique exemple de noblesse, de courage et de sacrifice qu'ils nous ont toujours donné.

A MA FIANCÉE

Modeste témoignage de notre profonde tendresse.

A MA SOEUR

Dont l'affection nous est si précieuse.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu nous faire le grand
honneur d'accepter la présidence de notre
thèse. En témoignage de notre vive et pro-
fonde reconnaissance.*

A NOTRE MAÎTRE

MADAME LE DOCTEUR BERTRAND-FONTAINE

Médecin des Hôpitaux

Médecin de la Maison municipale de Santé Dubois

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et qui nous a aidé dans sa réalisation.
Nous la prions de trouver ici l'expression
de notre profonde gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOULONGUET

Chirurgien des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous confier les documents relatifs à cette thèse. Avec l'expression de notre reconnaissance pour l'aide matérielle qu'il a apportée à ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LIÈVRE

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX
DE PARIS

A NOS MAÎTRES DE STAGE

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. SORREL
Chirurgien des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BOULIN
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUELIN
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOLLARET
Médecin des Hôpitaux
Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

A MONSIEUR LE DOCTEUR SOUPAULT
Chirurgien des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE
Professeur de Clinique obstétricale à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine

SUR UN CAS D'OSTÉOSE PARATHYROÏDIENNE

PAR ADÉNOME MALIN

INTRODUCTION

Le cas d'Ostéose parathyroïdienne que nous voulons étudier ici a déjà fait, antérieurement, l'objet de plusieurs communications. Madame BERTRAND-FONTAINE, Messieurs MOULONGUET et LIÈVRE, que nous devons remercier pour l'aide qu'ils nous ont prodiguée dans la réalisation de ce travail, nous ont autorisé à reproduire les observations qu'ils avaient déjà publiées.

Nous ne voulons pas étudier l'Ostéose parathyroïdienne ; LIÈVRE, qui a créé le terme, en a fait dans sa thèse une étude remarquable à laquelle nous n'avons rien à ajouter. Rappelons simplement que, d'après LIÈVRE, il faut entendre par là l'affection caractérisée par un adénome parathyroïdien et par la mobilisation du calcium des os vers les parties molles et vers les excréta. Beaucoup de cas de cette maladie pourraient être considérés comme des Ostéites fibrokystiques de Recklinghausen, mais il ne faut point étendre la similitude de l'Ostéose parathyroïdienne et de l'Ostéite de Recklinghausen jusqu'au point de confondre l'une et l'autre ; car il peut exister des

Ostéites fibro-kystiques sans adénome parathyroïdien et, réciproquement, la tumeur parathyroïdienne peut agir sur le métabolisme du calcium autrement qu'en réalisant les symptômes typiques de l'Ostéite fibreuse.

LIÈVRE, en étudiant l'Ostéose parathyroïdienne, n'a pas fait mention des tumeurs parathyroïdiennes malignes. Depuis, il en a été décrit plusieurs cas. La tumeur pouvait être primitivement maligne comme dans l'observation rapportée par BARBET. Il peut s'agir d'adénome parathyroïdien subissant une dégénérescence maligne comme dans le cas de MM. SAINTON et MILLIOT et le nôtre.

L'observation, que nous rapportons, est intéressante à divers points de vue ; d'abord l'évolution en deux temps de l'affection entrecoupée par une période de guérison clinique à la suite d'une première intervention, ensuite l'apparition d'une récurrence locale présentant une modification de la structure histologique. Une autre particularité intéressante est le développement d'une métastase intrapulmonaire.

OBSERVATION CLINIQUE

Le début de la maladie remonte au mois de décembre 1935. Le premier signe apparut brusquement sous forme de *soif inhabituelle*. Cette polydipsie manifeste s'installa ainsi, sans cause apparente, forçant la malade à boire beaucoup, aux repas et entre les repas, jusqu'à atteindre une quantité d'environ 3 litres de liquides presque uniquement constitués par de l'eau. Cette sensation de soif l'éveillait la nuit et l'obligeait à se lever pour boire.

Son attention attirée par ce symptôme, la malade va, à ce moment, consulter son médecin qui note l'absence complète de sucre et d'albumine dans les urines. La sensation de soif paraît augmenter pendant quelques temps, puis reste stationnaire pendant 18 mois environ, puis tend à diminuer si bien que la malade, au moment de son entrée à l'hôpital, le 14 décembre 1937, ne songeait même plus à s'en plaindre.

Peu après l'apparition de cette soif, *l'appétit*, jusqu'à présent vif, *diminue*, la malade restreint sa ration, mais elle continue à manger par « raison ». De temps en temps, elle éprouve des sensations nauséuses.

Pendant les deux années qui ont séparé le début de la maladie et l'admission à l'hôpital, en décembre 1937, progressivement, s'est installée une *constipation* opiniâtre. Ce symptôme inquiète la malade qui avait toujours eu un fonctionnement intestinal parfait ; les laxatifs habituels

restent inefficaces. A la suite d'un examen radiologique, la présence d'un certain degré de dolichocôlon fait qu'on attribue à ce fait la constipation.

L'état général s'altère peu à peu, de 84 kilos en 1935, le poids est tombé à 55 kg. 300 en décembre 1937.

De temps en temps, la malade éprouve quelques légères douleurs diffuses dans les genoux, mais ce symptôme très intermittent n'attire pas l'attention. En juillet 1937, apparaît un trouble qui inquiète beaucoup plus la malade ; à ce moment, les douleurs dans les genoux deviennent permanentes, empêchent la marche. L'impotence s'accroît ; en septembre 1937, la patiente, toujours fatiguée, constate une diminution très marquée de la force musculaire au niveau des membres supérieurs et inférieurs.

C'est à cette même époque, qu'à la joue gauche, apparaît, au-dessous de la pommette, une tuméfaction douloureuse dont l'examen histologique pratiqué par M. le Professeur MOULONGUET, montre qu'il s'agit d'une tumeur à myéloplaxes.

Il existe depuis le mois de juin 1937, dans la région latéro-cervicale droite, une masse ferme, lisse, située au niveau du pôle supérieur du lobe thyroïdien droit. Elle a environ la taille d'une cerise.

Dans le courant de décembre, la marche devient difficile, très lente, les pieds râclent le sol.

A l'interrogatoire, on apprend qu'il existe des douleurs discrètes dans les cuisses, des courbatures diffuses, des accès de céphalée, quelques sensations de palpitations cardiaques. Ces deux derniers symptômes sont d'ailleurs très intermittents.

Les règles normales jusqu'à, il y a 6 semaines, n'ont plus reparu depuis.

Le crâne a dû augmenter de volume, certains chapeaux étant devenus trop petits.

La taille a diminué de 1 m. 70 autrefois, à 1 m. 66 actuellement.

Le teint a pâli ; les dents sont demeurées normales.

Le malade n'a jamais eu ni coliques néphrétiques, ni lithiase rénale, ni pollakiurie nette ; pendant quelques temps, au moment où la soif était très intense, elle se levait 2 fois la nuit pour uriner, actuellement une seule fois.

L'examen physique, pratiqué à l'entrée à l'hôpital, le 14 décembre 1937, nous a fourni les renseignements suivants :

L'état général est bon, le teint pâle et légèrement pigmenté, la taille 1 m. 66, le poids 56 kg.

Le *squelette*, dans son ensemble, est de forme absolument normale, sans tumeur importante, ni fracture. Mais on note une saillie sous-malaire gauche, de la grosseur d'une noisette, de consistance dure, cette saillie répond au reste de la tumeur maxillaire curettée par voie vestibulaire. A la face interne du maxillaire supérieur gauche, une cavité régulière est en voie de cicatrisation.

Le crâne est d'aspect normal, la circonférence de 58 cm. semble un peu augmentée par rapport à la moyenne (55 cm. chez 2 femmes normales de même taille).

A l'extrémité supérieure du tibia gauche, sur la face interne, en dedans de la tubérosité antérieure, se trouve une tuméfaction sessile, de la grosseur d'une noisette, très douloureuse à la palpation.

Une légère douleur est révélée par la pression des os et, en particulier, au niveau des fémurs et des tibias. Les articulations sont absolument normales, les dents présentent quelques caries.

Il existe des *troubles moteurs* évidents : la force musculaire diminuée de façon globale est surtout faible au niveau des membres inférieurs ; les masses musculaires des cuisses sont atrophiées et hypotoniques. La marche, comme nous l'avons déjà signalé, est très difficile et la malade ne peut faire plus d'une vingtaine de mètres.

Tous les réflexes tendineux et cutanés sont normaux. Il n'y a pas de signe de Chvostek.

Par ailleurs, l'examen physique est entièrement négatif.

Tel était le tableau clinique au moment où la malade entra pour la première fois à l'hôpital, en décembre 1937.

Le groupement de ces divers éléments paraissant bizarres et hétérogènes, permet toutefois à MM. Moulonguet et Lièvre de considérer, comme vraisemblable, l'existence d'un adénome parathyroïdien. La *polyurie* et la *polydipsie*, survenant sans raison chez une femme de 50 ans, jusque-là bien portante, devaient être discutées. Si ces symptômes avaient présenté, à ce moment, la même netteté qu'au début de la maladie, peut-être, eût-il été possible, après avoir éliminé les causes habituelles de polyurie et de polydipsie, noté l'absence de diabète ou un défaut de concentration uréique du rein, de déterminer si cette polyurie était en rapport avec l'élimination particulièrement abondante dans l'urine d'une substance donnée, ou de constater une excrétion calcique excessive qui nous eût mis sur la voie du diagnostic. Lièvre, dans sa thèse, a noté que ces deux symptômes faisaient partie du tableau clinique sans pouvoir déterminer s'il s'agissait d'une polyurie d'élimination

calcique, ou d'un effet diurétique direct par excès d'hormone parathyroïdienne, ou bien dans certains cas, d'une polyurie d'insuffisance rénale ou d'un signe hypophysaire.

La *constipation*, apparaissant chez cette malade ayant toujours eu un fonctionnement intestinal normal, n'étonna pas. En 1931, LIÈVRE avait déjà attiré l'attention sur ce fait qu'il ne fallait pas la considérer comme banale et due au confinement au lit ou à la restriction alimentaire, mais comme un signe parfois d'une extraordinaire valeur. MM. MOULONGUET et LIÈVRE n'hésitent pas à dire que le groupement : *soif intense, constipation opiniâtre et brusque*, doit faire penser à un hyperfonctionnement parathyroïdien.

L'*asthénie musculaire* est un autre symptôme très important de l'Ostéose parathyroïdienne. Cette asthénie, constante dans les formes évolutives, s'accompagne d'hypotonie musculaire et d'hypoexcitabilité électrique ainsi que l'ont bien montré MM. Georges BOURGUIGNON et Paul SAINTON. BOURGUIGNON put constater que les chronaxies prises sur les points moteurs musculaires sont diminuées, atteignant la moitié de la normale. C'est cette asthénie musculaire et non pas les lésions osseuses qui, contrairement à ce qu'on pense le plus souvent, provoque la gêne fonctionnelle et conduit à l'impotence. Nous verrons d'ailleurs que, dans cette observation, les signes osseux ont toujours occupé le second plan du tableau clinique.

LIÈVRE avait déjà, en 1931, attiré l'attention sur les formes sans signes osseux de l'Ostéose parathyroï-

dienne (forme rénale, forme cachectique). SNAPPER, en 1936, au XXIV^e Congrès français de médecine, a décrit l'hyperparathyroïdie sans signes osseux manifestes et, sous le nom de « type myasthénique », BALLIN a désigné des cas identiques au nôtre. En effet, notre observation est à la limite des formes sans signes osseux ; on n'y trouve pas les grandes douleurs généralisées à tous les membres, les fractures spontanées, les importantes déformations osseuses qui ont été décrites dans beaucoup d'autres publications. Toutefois, un des éléments osseux était constitué par le développement d'une tumeur à myélopaxes du maxillaire supérieur, apparue au moment même où les autres symptômes s'affirmaient. Cette lésion est habituelle dans l'Ostéose parathyroïdienne. M. SAINTON et MILLOT ont observé, dans leur cas, une tumeur qui siégeait au niveau du maxillaire supérieur droit, comblant la fosse canine, bombant dans l'ogive palatine et déviant la bouche. Cette masse, ainsi que le confirma la radiologie était d'origine osseuse et l'examen des coupes permit de constater un remaniement de la structure osseuse. Les lamelles osseuses étaient dissociées par un tissu abondant, composé par des fibroblastes adultes avec par endroits des ostéoclastes. J. P. PETERSMA a pu noter l'existence d'une masse située au niveau de la partie supérieure de la joue gauche, mais aucun examen ne fut pratiqué en vue de déterminer l'origine osseuse et la nature de cette tumeur. Il y a pourtant lieu de supposer que, dans ce cas comme dans celui

de SAINTON et MILLOT et le nôtre, cette masse provenait du maxillaire supérieur et qu'elle avait probablement la même structure.

Comme autres signes osseux éventuels, on remarqua seulement, outre la légère tuméfaction du tibia, une certaine sensibilité des fémurs et des tibias à la pression.

L'examen devait être complété par des radiographies, des dosages chimiques et une étude de l'excitabilité neuro-musculaire.

RADIOGRAPHIES

L'opacité radiologique du squelette, dans son ensemble, est diminuée. L'extrémité supérieure du tibia droit est creusée de plusieurs géodes à contours linéaires et en différents points des tibias, des péronés, des fémurs, du col des omoplates, des zones particulièrement raréfiées sont visibles. Ces zones forment des images claires sans contours nets. Les côtes et les clavicules sont poreuses, les vertèbres lombaires légèrement tassées. Au niveau du crâne, les os sont tachetés et floconneux, la voûte est très épaisse, les corticales sont disparues, les maxillaires sont décalcifiés. On note, se projetant à l'intérieur du sinus frontal droit, une masse irrégulière, circulaire et très opaque.

ÉTUDE DU SANG ET DE L'URINE

Sérum sanguin (dosages effectués par le Dr LAURENT GÉRARD, ancien chef de Laboratoire à la Faculté).

Calcium total : 0 g. 118 (moyenne de deux dosages ayant

donné 0. g. 116 et 0 g. 120, faits par incinération et titrage au permanganate selon la méthode de Velluz et Deschazeaux), normale : 0 g. 100.

Phosphore minéral : 0 g. 019 (méthode de Bayliss), normale : 0 g. 031.

Phosphatase : 19,3 unités Bodansky, normale : 3 à 5 unités.

Albumine totale : 83 g. 30 ; *sérine* : 52 g. 75 ; *globuline* 30 g. 55.

$$\text{rapport } \frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 1,7$$

Cholestérine : 1 g. 93.

Lipides totaux : 9 g. 10.

Urée : 0 g. 44.

Réaction de Bordet-Wassermann et de Hecht : négatives.

Interférométrie endocrinienne (D^r DURUPT) : Sérum étudié avec des substrats d'hypophyse antérieure et postérieure, de thyroïde, de cortico et de médullo-surrénale et deux substrats de parathyroïde normale. Seules thyroïdes et parathyroïdes ont donné des valeurs fermentatives anormales, (plus de 4 divisions et paraissant mettre en liberté des produits albumineux de cytolyse (Conclusions du D^r DURUPT).

Urines :

Volume par 24 heures : 2.000 cc.

Densité : 1.005.

Réaction : acide.

Albumine : 0 g. 20 par litre.

Glucose : néant.

Calcium : 0 g. 586 par litre, soit 1 g. 172 par 24 heures.

Culot de centrifugation très petit, contenant de très rares leucocytes, pas de cylindres, pas de corps biréfringents.

Tous ces résultats sont maintenant classiques, mais on pourrait toutefois noter l'hypercalcémie modérée : 0 g. 118 (normale : 0 g. 100), l'hypophosphatémie accentuée 0 gr. 019 (normale 0 g. 031), l'élévation de la phosphatase : 19,3 unités Bodansky (normale 3 à 5). La protidémie est demeurée normale, le calcium s'est élevé, il en résulte un chiffre élevé du calcium ionisé, calculé selon la conception et l'abaque de Mac LEAN et HASTINGS. Or, le calcium ionisé joue un rôle dans l'excitabilité neuro-musculaire, celle-ci étant d'autant plus faible que les ions Ca sont plus nombreux. Ainsi, se trouverait expliquée l'hypoexcitabilité neuro-musculaire dans l'Ostéose parathyroïdienne et de là, peut être, l'asthénie et l'hypotonie. Chez cette malade, le Dr SALAUN a effectivement constaté une hypoexcitabilité électrique galvanique et faradique des muscles et des nerfs.

Il eut été intéressant de rechercher directement l'excès d'hormone parathyroïdienne dans le sang d'après la méthode d'Hamilton, fondée sur l'élévation de la calcémie du lapin consécutivement à l'injection de sang suspect. Mais, d'abord, la grande variation de la calcémie du lapin rend fort délicate cette méthode qui nécessite d'autre part de nombreux témoins et des dosages préalables. Matériellement, il était impossible d'utiliser ce procédé.

En résumé, les signes cliniques que nous avons décrits plus haut, les données confirmatives du laboratoire faisaient porter le diagnostic d'Ostéose parathyroïdienne. Il s'agissait d'une forme évolutive,

mais n'ayant pas encore déterminé la grande symptomatologie osseuse que l'on rencontre ordinairement. Ces signes seraient certainement apparus ultérieurement, mais le diagnostic ayant été porté avec certitude, la recherche de la tumeur parathyroïdienne s'imposait.

L'OPÉRATION ET SES SUITES IMMÉDIATES

Intervention (Professeur MOULONGUET, 19 janvier 1938). Anesthésie locale, incision transversale en cravate, exploration large de la région thyroïdienne. Au pôle supérieur du lobe thyroïdien droit, la masse perçue à la palpation apparaît. Elle est dure, grisâtre, ovoïde avec un pôle supérieur effilé. Elle mesure environ $4 \times 3 \times 2,5$ cm. Cette tumeur est encapsulée, mais par sa face interne adhère étroitement au parenchyme thyroïdien. Dissection, ablation. On vérifie l'absence de toute autre tumeur ou anomalie de la région. Suture avec un petit drainage supprimé le lendemain. Evolution locale sans incident.

Examen de la pièce opératoire : la tumeur comprimée dans une capsule fibreuse, épaisse, est faite d'un tissu homogène, grisâtre, avec une région nécrotique. L'examen histologique, dont nous donnerons le résultat plus en détails, montre la structure d'un adénome parathyroïdien à cellules principales.

Suites opératoires : le soir de l'intervention, 19 janvier, la malade présente un assez bon état général, aucun signe de tétanie, pas de Chvostek, mais elle n'émet dans la soirée et la nuit qui suit, que quelques centimètres cubes d'urine (total des urines par 24 heures à 7 heures du matin : 300 cc.).

Dans la journée du 20 janvier, aucune émission d'urine.

Deux sondages à 17 et 22 heures sont sans résultat. La malade est pâle, anxieuse. Elle boit dans les 24 heures : 1 l. 200 de tisanes diurétiques, reçoit 250 cc. de sérum glucosé isotonique intraveineux et 500 cc. en injection sous-cutanée.

Le 21 janvier : Anurie totale, malade pâle, angoissée. La voix est cassée, la respiration rapide et superficielle, sans rythme de Küssmaul, ni de Cheyne-Stokes. Dyspnée très vive au moindre mouvement. Température à 38°. Pouls à 116. Léger signe de Chvostek à droite. Abdomen ballonné. Les différents sondages pendant les 24 heures ne ramènent que 10 cc. d'urine. Des dosages effectués d'urgence donnent les chiffres suivants :

Urée sanguine : 1 g. 60.

Réserve alcaline : 39 volumes.

Chlore globulaire : 1 g. 37.

Chlore plasmatique : 2 g. 91.

La concentration uréique dans l'urine est très faible : 2 g. 80 pour 1.000.

Guidé, tant par l'hypochlorémie totale que par l'état général et l'arrêt de la diurèse, on injecte 20 cc. de sérum hypertonique à 20 % et ensuite 700 cc. de sérum bicarbonaté sodique à 10,75 pour 1.000, en goutte à goutte intraveineux, pour lutter contre la baisse de la réserve alcaline.

Dans la soirée, la dyspnée diminue, l'état général s'améliore et la malade beaucoup mieux peut s'asseoir dans le lit.

Le 22 janvier : L'état général est un peu meilleur. Urines émises dans les 24 heures : 45 cc. L'haleine a une odeur ammoniacale, l'abdomen est toujours un peu ballonné.

A ce moment, apparaissent les signes d'une complication

Dates 1938	Régime	Sang										Urines (1)							
		G. R.	G. B.	Urée	RA. vol.	Cl glob.	Cl plas.	Rap Cl gl. Cl pl.	Abb.	Ca	P ionisé	P min	Vol ee	D.	Alb	Urée p.1000	Urée 2 1/2 h.	NaCl p.1000	NaCl 24 h
Janvier		2.870.000	10.400	0,25						120	48	19	300						
20	Lait 1/2 l.																		
21	Eau 1 l. 200			1,60	39	1,37	2,91	0,47					40			2,80	0,028		
22	1 l. 200			1,80	42	2,41	3,40	0,62	68	102	45	15	45		0,90	3,80	0,171	2,70	0,12
23	1 l. 300			2,56									105	4,010		7	0,735	0,82	0,08
24	1 l.	1.900.000	9.000	2,30	39	1,92	3,48	0,35	60	92	44	20	360	1,010		10,25	3,690	0,70	0,25
25				2,60									620	1,010		12,50	7,750	0,82	0,50
26	Régime lacto- végét. sans sel												870	1,008	0,40	14,10	12,26	0,80	0,69
27				2,56									950	1,008	0,30	12,85	12,21	0,70	0,66
28				2,45	39	1,70	3,90	0,43					1.050	1,008	trace	10,90	11,45	0,94	0,98
29		2.400.000	12.000	1,70									1.610	1,005	0,30	10	15,10	0,70	1,12
30				1,40									1.480	1,005	0,20	12	17,70	0,60	0,88
31				1,15	48	2,41	4,12	0,58					1.520		0,20	12,10	18,40	0,82	1,24
Février													1.200	1,005	0,15	10,20	12,24	0,94	1,12
1	Id. + lait ord.			0,70					66,5	68	32	16	900	1,005	0,10	10,80	9,72	1,30	1,17
2													1.300	1,007	0,10	9,85	12,8	1,52	1,97
3	Id. + fromage												1.000	1,005	0,25	8,70	8,70	1,75	1,75
4													1.000	1,004	0,15			1,40	1,40
5		1.900.000	8.000										1.510	1,004	0,20			2,10	3,17
6	Régime normal												1.010	1,005	0,15			1,90	1,92
7													400	1,009	0,30			4,10	1,64
8													670	1,009	0,30			3,62	2,42
9													1.010	1,007	0,25			2,92	2,94
10		3.400.000	7.000										1.100	1,006	0,25			3,05	3,35
11													1.000	1,008	0,30			3,74	3,74
12													1.000	1,008	0,30			3,86	4,63
13				0,25									1.200	1,007	0,25			4,20	4,32
14									64	71	35	31	1.030	1,008	0,30			4,20	4,32
15		3.200.000	7.000						76	100	42	27	1.010		0,00				
16																			
25																			
Mars																			
Avril				0,40															

(1) Urines des 24 heures recueillies à 7 heures du matin.

(1) Urines des 24 heures recueillies à 7 heures du matin.

pulmonaire. Dyspnée toujours importante ; toux grasse ramenant une expectoration abondante et purulente. A la base du poumon gauche, on trouve une zone submate de la largeur d'une paume de main avec abolition du murmure vésiculaire, souffle tubo-pleural, pectoriloquie aphone, bronchophonie et râles fins au pourtour. A la base droite, existe une submatité, la respiration y est seulement diminuée et une ponction exploratrice est négative.

L'urée sanguine a monté à 1 g. 80, on note une petite quantité d'albumine dans l'urine, la concentration uréique dans l'urine est toujours faible : 3 g. 80 pour 1.000. On pratique une injection intra veineuse de 40 cc. de sérum glucosé hypertonique à 30 %.

Le 23 janvier : Urines émises : 105 cc. contenant 0 g. 73 d'urée. La concentration uréique à 7 p. 1.000 est franchement améliorée.

Les jours suivants, l'état de la malade s'améliore franchement, la diurèse augmente progressivement et régulièrement pour dépasser le litre le 28 janvier. Parallèlement, la concentration uréique s'est élevée et se maintient autour de 10 pour 1.000, l'albuminurie a diminué, le sédiment urinaire est moins important, il comporte des globules rouges et quelques leucocytes, mais pas de cylindres.

Le foyer pulmonaire a complètement disparu le 26 janvier. La dyspnée et l'expectoration ont cédé progressivement. Le 28 janvier, l'état général est bien meilleur, le visage s'est recoloré, l'abdomen est redevenu souple. C'est à ce moment, qu'apparaît le signe de Chvostek qui devait s'accroître et devenir très net entre le 31 janvier et le 5 février pour s'atténuer à nouveau à partir de cette date. Pendant cette période, le 1^{er} et le 2 février, de légères contractures tétaniques des mains peuvent être notées,

plus marquées à gauche qu'à droite. Les signes de Chvostek, d'Escherich, de Weiss sont présents, mais pas le signe de Trousseau. Parallèlement, il existe un état d'excitabilité physique et psychique et de nervosisme très accentué. Il y a, en même temps, une diarrhée intense, mais passagère.

Contre ces symptômes, ainsi qu'il est classique, on institua la thérapeutique suivante : injections intraveineuses quotidiennes de 10 cc. d'une solution de calcium à 10% du 28 au 31 janvier, puis administration *per os* de 2 et 3 grammes, par jour, de sels de calcium.

Les variations humorales au cours de cette période sont intéressantes à considérer :

L'urée sanguine s'élève de 0 g. 25 à 1 g. 60 le lendemain de l'opération, puis progressivement jusqu'à 2 g. 60 le 25 janvier, malgré la reprise de la diurèse ; ce fait est en rapport avec la faible élimination d'urée due à l'oligurie et au défaut de concentration uréique. La malade ne présentera, par la suite, aucun signe d'atteinte rénale et la petite albuminurie, existant avant l'opération, disparaîtra même complètement.

La réserve alcaline demeure basse, aux environs de 40 volumes pendant assez longtemps, malgré l'administration quotidienne de 15 g. de bicarbonate de soude à partir du 25 janvier.

Une anémie accentuée, affirmée cliniquement par la pâleur extrême de la peau et des muqueuses marque cette phase post-opératoire. Les globules rouges sont tombés, de 2.900.000 avant l'opération, jusqu'à 1.900.000. La pâleur disparaît à partir du 5 février,

en même temps, qu'hématologiquement, on constate une augmentation des hématies sous l'effet d'une administration de doses importantes d'extrait hépatique et de sels de fer.

La calcémie, de 0 g. 120 avant l'opération, tombe à 0 g. 102 le 2^e jour après l'opération, puis à 0 g. 92, à 0 g. 68 le 3 février, au moment où les phénomènes tétaniques sont les plus marqués. Elle remonte ensuite pour atteindre 0 g. 100 le 25 mars.

Le phosphore sanguin à 0 g. 19 avant l'opération, baisse à 0 g. 10 le surlendemain pour remonter à 0 g. 20 et redescendre ensuite à 0 g. 16 le 2 février, au moment où le calcium atteint son taux le plus bas. Il revient à la normale : 0 g. 031 le 15 février.

Pendant cette période de suites opératoires immédiates, l'anurie a été l'accident le plus alarmant. Elle n'a pas été très prolongée et, par conséquent, n'a pas mené à une azotémie élevée, mais elle a été la cause de craintes, tant par la gravité habituelle de ce symptôme que par l'état général impressionnant que présentait à ce moment la patiente. Quelle est la cause de cette anurie? Nous ne croyons pas qu'elle doive être cherchée dans le choc opératoire. L'opération fut, en réalité, très peu importante et n'a nécessité qu'une anesthésie locale à la novocaïne. Il est certain qu'il a été noté un état de choc avec angoisse, pâleur, dyspnée, prostration, mais cet état était-il dû, lui aussi à l'opération, répétons-le peu importante, ou simplement à l'anurie. Cet accident a déjà été signalé.

et SNAPPER nota un cas d'« oligurie inquiétante ». L'anurie, dans notre observation, n'est que l'exagération d'un symptôme post-opératoire habituel qui résulte de la suspension de l'action diurétique de l'adénome parathyroïdien. Cette action directe de l'hormone parathyroïdienne, ainsi qu'en témoigne la polyurie signalée avant l'opération, a été prouvée par plusieurs expérimentateurs (MASON, MEAKINS, Mac CANN, HUEPER).

L'oligurie habituelle et l'anurie dans notre cas sont donc des symptômes de même cause que la tétanie post-opératoire (tétanie parathyréoprive). Cette tétanie, parfois grave (elle a pu être mortelle), fut insignifiante dans le cas présent. Elle céda très bien aux injections intraveineuses de gluconate de calcium, sans qu'il y ait eu besoin de recourir aux injections d'extrait parathyroïdien. Ce dernier traitement aurait été mis en œuvre en cas d'accidents graves.

SUITES OPÉRATOIRES ÉLOIGNÉES

Dans le cours du mois de février 1938, l'état de la malade s'améliora progressivement. Le 10 février, elle fait quelques pas ; elle sort de l'hôpital le 15 février.

Le 24 février, la marche est difficile, mais bien meilleure qu'avant l'opération. Il n'y a pas de douleurs ostéo-articulaires, pas de soif excessive et pas de constipation. L'appétit est très bon et la malade a déjà repris du poids. Pas d'albuminurie. Signe de Chvosteck très discret. La malade est au régime normal additionné de phosphate de chaux et de vitamine D.

Le 25 mars, la force musculaire est meilleure, la malade peut marcher et faire 500 mètres. Les radiographies ne montrent pas de recalcification importante. Pas d'albuminurie. Calcémie et Phosphorémie normales.

Au cours des mois suivants, la malade a repris progressivement une vie normale.

Le 9 juillet, elle déclare qu'elle est en parfait état ; elle fait 5 kilomètres à pied sans fatigue excessive.

Le 29 septembre 1938, état général parfait. La malade a repris un travail de bureau régulier ; pendant les vacances, elle a fait jusqu'à 8 km. à pied. Le squelette n'est pas douloureux à la palpation, la cavité du maxillaire supérieur est partiellement comblée et recouverte de muqueuse normale. La tuméfaction du tibia paraît avoir rétrocedé.

Lorsque MM. MOULONGUET et LIÈVRE ont présenté cette observation, la première fois, à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, le 6 mai 1938, ils disaient : « la malade est actuellement en pleine convalescence », et quand ils la présentèrent en février 1939 à la Société de Chirurgie : « aujourd'hui, nous pouvons prononcer le mot de guérison ». Ils formulaient toutefois deux réserves. D'une part, la possibilité d'assister à une reprise évolutive de l'hyperfonctionnement parathyroïdien comme dans certains cas d'hyperplasie diffuse portant sur tout le système parathyroïdien. D'autre part, la possibilité de séquelles, particulièrement rénales et vasculaires de la période d'hypersecrétion parathyroïdienne et d'imprégnation calcique.

Pourtant l'avenir devait apporter un démenti à ces prévisions optimistes et ceci de façon assez particulière pour que, jugeant intéressant de rapporter la suite et la fin de cette observation, nous l'ayons présentée avec Mme BERTRAND-FONTAINE, MM. MOULONGUET et LIÈVRE à la Société d'Endocrinologie, le 26 mars 1942.

Le 26 décembre 1939, entre à l'hôpital Lariboisière, Mme W... qui présente alors un syndrome clinique en tous points comparable à celui que nous avons observé deux ans auparavant.

Dans une première étape, un an après l'intervention, était apparue au niveau de la cicatrice une petite tumeur qui avait grossi progressivement jusqu'à atteindre à son entrée à l'hôpital le volume d'une amande. Puis en quel-

ques mois, se reconstitue un syndrome de polydipsie avec polyurie, d'anorexie avec constipation rebelle, d'amaigrissement important (poids : 57 kgr.). Et enfin, en dernier lieu, réapparaît la diminution de la force musculaire des membres inférieurs ainsi que l'asthénie avec impotence fonctionnelle progressivement croissante. Ainsi la maladie reproduisait exactement la première histoire clinique jusque dans l'ordre de succession des divers symptômes, l'évolution paraissant seulement accélérée, l'état de la malade arrivant en moins d'un an au stade où il était lors de la première atteinte.

A l'examen, on est frappé par *l'asthénie physique et psychique* de cette malade aux réactions intellectuelles très ralenties, à la parole lente et difficile. On note au niveau du cou, à la partie supérieure de la cicatrice, une petite tumeur du volume d'une amande, allongée transversalement, ferme, mobile sur les plans profonds.

Troubles digestifs : L'haleine est fétide, la bouche sèche, la langue très saburrale, l'anorexie est complète, la constipation presque absolue, les vomissements fréquents, les côlons transverse et descendant sont spasmodiques, douloureux.

La soif est vive, la polyurie aux environs de 2 litres par jour ; il existe par moments des traces d'albumine dans les urines.

Troubles musculaires : On note une amyotrophie considérable des muscles des membres inférieurs avec grosse diminution de la force musculaire. Aux membres supérieurs, amyotrophie légère mais la force musculaire est à peu près conservée. Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux.

Quant aux *lésions osseuses*, elles sont comparables à celles

Dates	Sang												Urines							
	G. R.	G. B.	Urée	Cl. glob.	Cl. plas.	Cl. plas.	Protéines	Sérine	Globuline	S/G	Cholestérine	Li-pides	Ca mg	Ca ionisé	P min. mg.	Phosphatase Bodanski	Vol.	Alb.	Urée pour 1000	Urée par 24 h.
1939																				
Décembre 30			1,30				80	55	25	2,20	1,45	10,20			1,9					
1940																				
Janvier 4	2.900.000	11.000																		
5																				
21																				
22			0,64										90		18,32	12,25	580	traces	12,80	7,42
Février 5			0,51														1.125	traces	15,40	17,32
9																				
10													94		25	11,40				
26			0,48										100,4							
Avril 14			0,60																	
17																				
27			0,40				90	50	40	1,25		1,6	12							
29			0,49	2,10	3,60	0,58	65						165	63	40	18			9,4	
Juillet 29			0,40	2,05	3,90	0,52	85,70	69,50	16,10	4,3			112	43	32,6	6,36				
Septembre 26															44,5	22,24				
1941																				
Février 28													214		43	13,7				
Mars 3																				
15													160		36,3	22				
Mai 28													156							
Octobre 12													197		70	36				
30													134							

de 1937 : l'aspect pagétoïde du crâne est identique avec épaississement de la table externe ; par contre, l'extrémité supérieure du tibia droit paraît en voie de remaniement osseux. Il existe à la partie moyenne du péroné, du même côté, une soufflure osseuse. Les lésions du tibia et du péroné sont légèrement condensantes, surtout à la périphérie, évoquant l'idée d'une récalcification cicatricielle.

Il existe quelques douleurs osseuses diffuses, d'apparition récente.

Les examens de laboratoire, consignés dans le tableau récapitulatif, montrent une hypercalcémie avec hypophosphorémie. En outre, il existe une azotémie à 1 g. 30 en l'absence de tout autre signe de néphrite.

Le 19 janvier 1940, l'ablation de la tumeur cervicale superficielle est pratiquée, mais l'extirpation reste incomplète car la tumeur est adhérente aux plans profonds. On observe cependant, après l'intervention, une amélioration rapide des symptômes fonctionnels et en particulier, une accélération des fonctions intellectuelles et des fonctions digestives. La marche redevient possible, la polydipsie disparaît. Aucune tétanie ne survient après l'intervention, seul un signe de Chvostek vient témoigner de la diminution de la calcémie (0 g. 090) qui par la suite remonte à 0 g. 100 puis à 0 g. 165 le 27 mars. Quant au fonctionnement rénal, après 24 heures d'oligurie, il se rétablit normalement et l'azotémie tombe rapidement à 0 g. 60 puis à 0 g. 40.

Mais une surprise nous est réservée lors de l'examen histologique de la tumeur ; l'aspect de cette dernière, nettement différent de celui de la première tumeur présente un caractère malin, nettement évolutif avec de nombreuses mitoses.

Malgré l'amélioration clinique, nous décidons donc d'une intervention plus complète pratiquée le 8 avril 1940 (Professeur MOULONGUET) : Hémi-thyroïdectomie droite avec dissection complète de la région, le récurrent droit doit être sectionné. Nombreux ganglions suspects, masse parathyroïdienne très adhérente se prolongeant dans le médiastin. L'intervention laisse certainement en place des éléments néoplasiques.

Aucun incident n'a suivi l'intervention. La calcémie d'ailleurs ne baisse pas, la phosphorémie reste normale, les phosphatases augmentent encore (18 unités Bodansky).

L'état de la malade va dès lors décliner progressivement avec reprise des troubles moteurs et de l'asthénie jusqu'en octobre 1940, date à laquelle elle fait un nouveau séjour dans le service de Chirurgie à l'occasion d'une nouvelle récurrence locale. A ce moment, la radiographie révèle une métastase pulmonaire dont l'image ne subira aucune modification jusqu'à la mort de la malade en octobre 1941. En même temps, on constate des modifications importantes dans les images osseuses : l'aspect pagétoïde ouaté du crâne s'accompagne maintenant d'une décalcification avec amincissement de la table externe, l'extrémité supérieure du tibia droit est creusée d'une quantité de petites cavités claires, arrondies, entourées d'un mince liséré ; la soufflure du péroné, inchangée, demeure assez dense.

Pendant le séjour dans le service, survient une fracture spontanée du tibia, par éclatement de la corticale au niveau d'une géode.

Un traitement radiothérapique est institué à la Fondation Curie, dirigée uniquement sur une récurrence cutanée cervicale, pour éprouver la radiosensibilité de la tumeur. Le

résultat étant nul, on renonce à irradier la métastase pulmonaire et les ganglions cervico-médiastinaux.

Dès lors, l'état de la malade va rester à peu près stationnaire jusqu'à une aggravation brusque en octobre 1941, annoncée par une fracture spontanée de l'extrémité supérieure du fémur droit.

Les radiographies montrent alors des images d'Ostéite kystique typique : décalcification presque totale des os (bassin en particulier) avec déformation des contours, présence de nombreuses cavités géodiques en « lâcher de ballons » au niveau du crâne, accentuation de l'aspect flou et floconneux de la voûte avec élargissement régulier et décalcification importante. Il existe une soufflure transparente du tibia en regard de la lésion du péroné, véritable perte de substance osseuse sans cloisons de refend.

La métastase pulmonaire n'a pas augmenté de volume. Les examens sanguins montrent une hypercalcémie à 147 mgr. avec une hyperphosphatasémie et une hyperphosphorémie à 70 mgr.

L'état s'aggrave rapidement et la mort survient le 1^{er} novembre dans le collapsus cardiaque après une période terminale de coma avec hyperglycémie.

Cette observation présente des particularités fort intéressantes. Au point de vue clinique, les singularités apparaissent frappantes. Il s'est produit, chez notre malade, une curieuse alternance entre les symptômes non osseux et les symptômes osseux. Dans toute la première partie de cette observation, jusqu'au moment de la première intervention par le Professeur MOULONGUET, le 19 janvier 1938, nous pouvions considérer ce cas comme une Ostéose



FIG. 1. — Radiographie du tibia et du péroné droits, 10 octobre 1941.

Aspect d'ostéite kystique typique.

L'extrémité supérieure du tibia est creusée d'une quantité de petites cavités claires.

Soufflure transparente du tibia, véritable perte de substance osseuse en regard de la lésion du péroné qui est assez dense.

parathyroïdienne très fruste, et il fut présenté comme tel à la Société de Chirurgie, en février 1939. Les symptômes osseux se réduisaient à des lésions discrètes et laissaient le premier plan au syndrome non osseux.

Au moment de la première récurrence, non seulement nous ne constatons aucune aggravation des lésions squelettiques, mais encore si elles semblaient stationnaires pour le crâne, elles étaient en régression en ce qui concerne le tibia. Par contre, la symptomatologie non osseuse, qui avait été si rapidement améliorée par l'intervention, était réapparue au complet et faisait à nouveau de cette malade une infirme. La deuxième intervention fut suivie d'une nouvelle amélioration de ces symptômes, qui, par la suite, ne réapparurent que discrètement sans plus jamais prendre le pas sur la symptomatologie osseuse. C'est alors que se développa de façon lente tout d'abord, puis de plus en plus accélérée, une maladie fibrokystique des plus typiques, aboutissant à un ramollissement complet du bassin, du fémur et du tibia droit et probablement d'autres parties du squelette non explorées.

L'histoire histologique de la lésion et la métastase pulmonaire nous avaient fait soulever l'hypothèse de métastases osseuses d'ailleurs définitivement infirmée par l'examen microscopique. Il s'agissait bien d'Ostéose parathyroïdienne, type Recklinghausen, comme en témoignaient d'ailleurs les radiographies absolument schématiques que nous avons déjà décrites.

Les troubles du métabolisme calcique chez cette malade furent progressifs, mais il faut remarquer que le syndrome humoral ne présente aucun parallélisme avec les signes osseux de la maladie. L'hypercalcémie avec hyperphosphatasémie fut constante, ne subissant de rémissions qu'après les deux premières interventions, rémissions coïncidant avec l'amélioration des symptômes non osseux. Quant à l'hypophosphorémie, elle complétait la triade humorale et partageait son évolution pendant les premiers stades de la maladie. A partir d'avril 1940, le chiffre du phosphore sanguin revint à la normale, puis la dépassa largement à la période terminale (70 mgr.).

En somme, au cours de cette longue évolution qui dura près de 5 ans, nous assistons à des poussées évolutives successives, sous la dépendance manifeste de l'extension des récidives ou des métastases parathyroïdiennes, mais ne présentant aucun parallélisme régulier entre les syndromes hormonaux, extra-osseux ou osseux.

ÉTUDES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

A L'AUTOPSIE, le 3 novembre 1941.

Pas de récurrence locale macroscopique. Le lobe gauche du corps thyroïde et les ganglions cervicaux sont prélevés.

Poumons : On note, à la partie moyenne du poumon gauche, une légère dépression correspondant dans la profondeur à une masse ferme, arrondie. A la coupe, il s'agit d'une tumeur de 2 centimètres de diamètre, très ferme, grisâtre, incluse dans le tissu pulmonaire dont elle a tendance à s'énucléer facilement. Le poumon droit présente au niveau du lobe inférieur une zone de splénisation bien limitée, probablement terminale.

Les ganglions hilaires sont d'aspect banal, anthracosiques.

Le cœur et l'aorte sont normaux.

Le foie est d'aspect muscade.

La rate est bien conservée.

La surrénale droite paraît hypertrophiée.

Les os sont mous, spongieux. On prélève un fragment de clavicule et de côte et la moitié supérieure du fémur droit, qui, à la coupe, montre les tumeurs brunes caractéristiques au sein d'un tissu spongio-fibreux. On fait un curettage de la cavité géodique du tibia droit qui ramène des fragments friables.

Examens histologiques des pièces opératoires et des pièces d'autopsie.

(M^{me} BERTRAND-FONTAINE et M. le Professeur MOULONGUET)

1^o Adénome parathyroïdien enlevé en janvier 1938.

L'adénome est partiellement enclos dans une capsule épaisse, calcifiée par places. Il montre à ses limites des lésions de dégénérescence (pynoses nucléaires et foyers nécrotiques avec cristaux de cholestérine), mais, ni en ces points, ni ailleurs, on ne voit d'image suspecte de transformation maligne.

En effet, la structure de cet adénome est trabéculaire ou alvéolaire bien construit avec de fines travées conjonctives porte-vaisseaux. Au niveau de chacun des lobules ainsi délimités se retrouve une ordonnance cellulaire : cylindriques ou même palissadiques en bordure de la basale, les cellules deviennent cubiques ou polyédriques au centre. Tantôt, ce sont les cellules basales qui apparaissent plus grandes et plus claires, les cellules centro-lobulaires étant réduites et plus colorables sans montrer de grains oxyphiles. Tantôt l'ordonnance est inversée, et c'est le centre du lobule qui montre les cellules claires. Dans toutes les cellules, le noyau est rond, volumineux, avec plusieurs points chromatinien très marqués par les colorations appropriées. Il y a très peu de figures de mitoses ; nulle part de sécrétion colloïde. Signalons enfin qu'au centre de quelques lobules apparaissent des lésions de dégénérescence spécialement dans les lobules à cellules centrales chro-

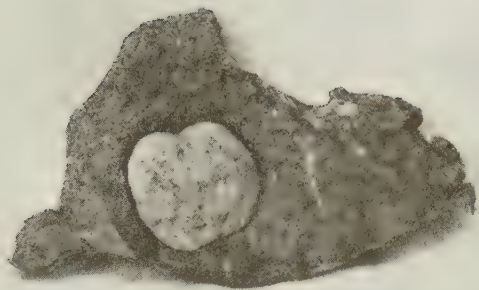


FIG. 2. — Métastase pulmonaire, fragment prélevé à l'autopsie, grandeur naturelle. La tumeur est nettement séparée du tissu pulmonaire dont elle a tendance à s'énuccléer.

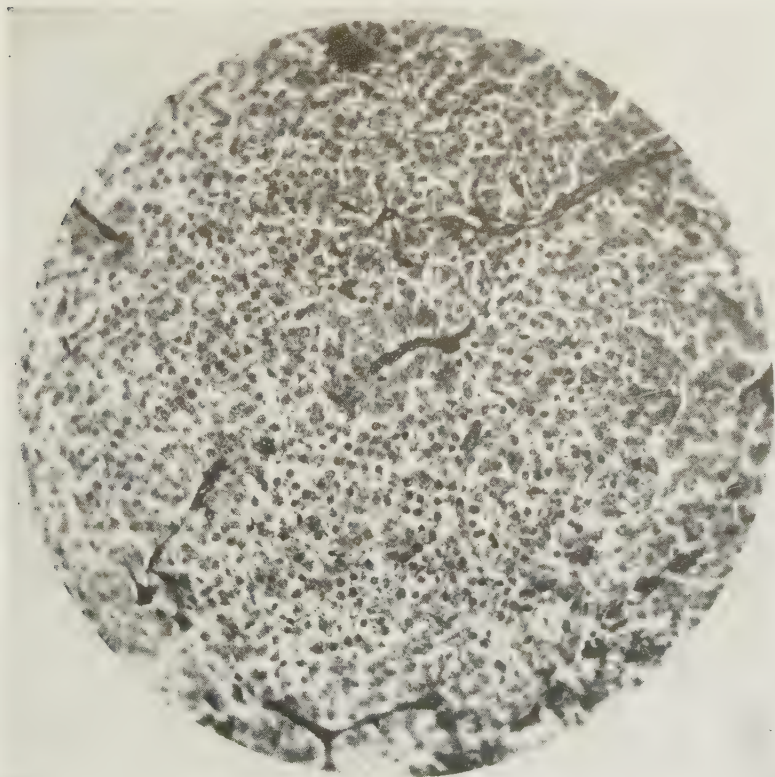


FIG. 3. — Adénome parathyroïdien enlevé en janvier 1933 (voir compte rendu histologique, page 38).

mophiles ; les noyaux se rétractent et deviennent hypercolorables ; une désintégration se fait de ci, de là, creusant une cavité qui contient les débris cellulaires ;

2° *La première récidive (décembre 1939)* montre un aspect totalement différent. La structure lobulaire y est très estompée ; par contre, les cellules forment des cordons anastomosés laissant entre eux des espaces remplis par des capillaires sinusoïdes, l'aspect général rappelant tout à fait celui de la zone réticulée de la corticale surrénale. D'autre part, les cellules ont changé de caractère : elles sont plus grosses, toutes très avides de colorants acides, et beaucoup d'entre elles chargées de grains oxyphiles. Les noyaux sont réguliers, volumineux, nucléosés. On y rencontre de nombreuses figures de mitoses ; au milieu de ces cellules oxyphiles, quelques rares cellules claires ;

3° *La récidive cervico-médiastinale d'avril 1940* est moins atypique au point de vue histologique, bien que très diffuse et par endroits infiltrante dans le tissu cellulaire. Les cellules sont en majorité chromophiles ; elles sont souvent allongées, palissadiques, groupées autour d'un vaisseau suivant une disposition périthéliale ;

4° *La récidive cutanée cervicale d'octobre 1940* est à cellules oxyphiles et à structure cordonale. Elle ne se distingue de celle de l'année précédente que par la rareté des mitoses ;

5° *La métastase pulmonaire*, par contre, reproduit avec une parfaite identité la structure de l'adénome primitif. Les coupes de l'un et de l'autre sont indiscernables : même structure alvéolaire avec de fines

cloisons conjonctives, même aspect tassé des amas cellulaires, même ordonnance des cellules par rapport aux cloisons alvéolaires, même absence de cellules oxyphiles. Il y a, dans la métastase pulmonaire, quelques plages mal nourries, nécrotiques et quelques cavités creusées par dégénérescence au centre des alvéoles.

Les limites de cette métastase sont particulièrement nettes par rapport au parenchyme pulmonaire qui n'est pas altéré à son contact, mais seulement comprimé.

6° Dans un *prélèvement du corps thyroïde* fait à l'autopsie, la glande thyroïde est d'aspect normal, mais on y retrouve de nombreuses métastases microscopiques du cancer parathyroïdien, Elles sont tantôt disposées en nodules à cellules claires prédominantes, tantôt en petits amas cellulaires éparpillés ; ce sont alors des cellules petites, sombres, plus atypiques qui ont perdu leur aspect de cellules parathyroïdiennes. Il y a une métastase dans un vaisseau.

Nous passerons rapidement sur les autres descriptions histologiques.

Plusieurs prélèvements ont été faits au niveau des os atteints. Le foyer de fracture du *col fémoral droit*, la géode diaphysaire du *tibia droit* montrent l'aspect typique des « tumeurs brunes », celui de l'Ostéite fibro-géodique avec myéloplaxes et dépôts de pigment, il n'y a pas lieu d'insister.

Une coupe du *sternum* a permis de colorer une moelle osseuse active, mais dont nous n'avons pu en l'absence d'étalement, numérer exactement les

ERRATA

Les figures 4 et 5 correspondent à la deuxième récursive cutanée d'octobre 1940 (voir page 39).

La figure 6 correspond à la première récursive de décembre 1939.

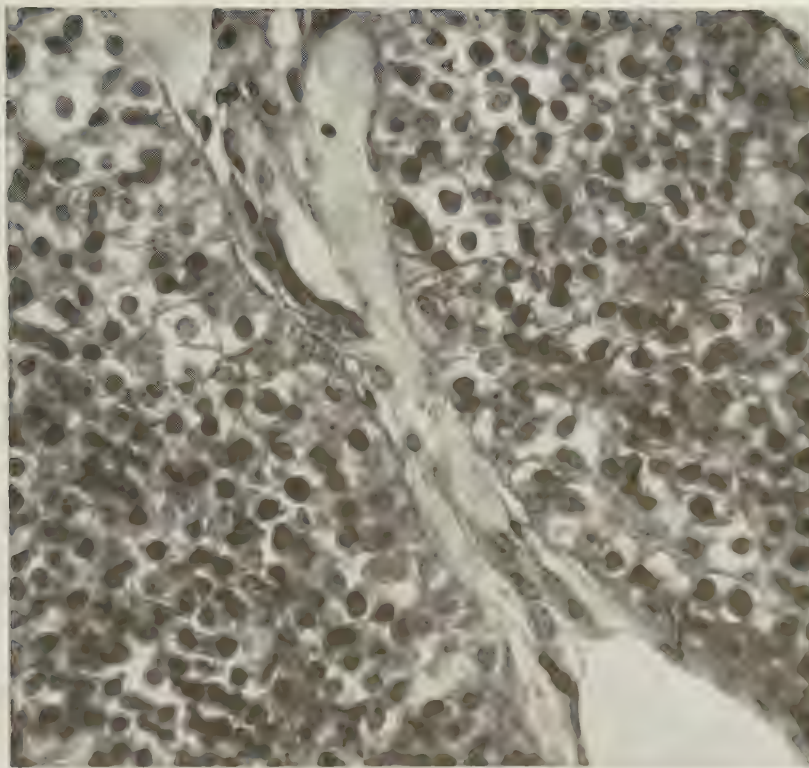


Fig. 4 et 5. — Première récidue de décembre 1939 (faible et fort grossissement, voir page 39).

éléments. On peut dire, qu'étant donné l'âge de la malade, elle prouve une activité hématopoïétique notable. Un prélèvement costal confirme l'importance de cette réactivation médullaire.

Les reins montrent une sclérose péritubulaire importante dans certaines plages et des cylindres nombreux dans les tubes sécréteurs. De nombreux glomérules sont intacts, d'autres montrent un épaississement plus ou moins marqué de la capsule de Bowmann ; il y a quelques glomérules détruits par sclérose. Au sujet des cylindres, nous avons cherché à savoir s'ils étaient calcifiés ; nous devons à l'extrême obligeance du Professeur Jean VERNE la note suivante à ce sujet : « Pour le rein, on observe dans quelques tubes, des cylindres qui paraissent homogènes. L'hématoxyline ferrique révèle une sidérophilie. Par la coloration de Kühne (éosine-bleu de méthylène), ils se teignent en rose ; quelques-uns accusant une certaine basophilie. D'autre part, il existe dans le tissu conjonctif péritubulaire de la région corticale de petits amas d'aspect granuleux franchement basophiles. Une coloration spécifique du calcium par la purpurine (technique de Grandis et Mainini) ne permet pas de conclure formellement quant à la nature calcique de ces formations basophiles. On observe une teinte rose de quelques cylindres et de quelques amas interstitiels, mais la technique à la purpurine ne donne de résultats probants qu'après une fixation dite indifférente qui ne risque pas de solubiliser une quantité plus ou moins importante de calcium comme

le fait le liquide de Bouin ou même le formol salé. La basophilie qui fait penser à la présence de sels de calcium, révèle la réaction du substrat où se fait la précipitation et la fixation calciques. Je pense donc que, s'il y a des présomptions pour l'existence du calcium dans le rein, on ne peut établir l'importance de son dépôt en raison de l'impossibilité de réaliser une réaction sûre. »

Les surrénales sont un peu altérées par la cadavérisation. L'une est normale, l'autre montre une médullaire importante plus épaisse que d'ordinaire. On y voit, comme le signale le Professeur VERNE, « dans un certain nombre de cellules des phénomènes de bourgeonnement nucléaire, témoignant peut-être d'un accroissement des échanges nucléo-plasmatiques. »

Le foie est sain ; la recherche du glycogène y a été négative.

Le pancréas est très altéré par la cadavérisation ; il est un peu scléreux. Les îlots de Langerhans sont peu nombreux, mais leurs dimensions sont considérables.

Le caractère actif et sécrétant de l'adénome parathyroïdien opéré par le Professeur MOULONGUET en janvier 1938 a pu être mis en évidence expérimentalement en insérant un fragment de la tumeur sous la peau d'un cobaye. Le Dr RUTISHAUSER, de Genève, dont on connaît la compétence particulière dans ces questions, a bien voulu examiner certains fragments osseux de l'animal sacrifié au bout de 3 semaines (sans doute un peu trop tardivement). Il a constaté de petits foyers d'ostéoclasie et de résorption disséquante en voie de

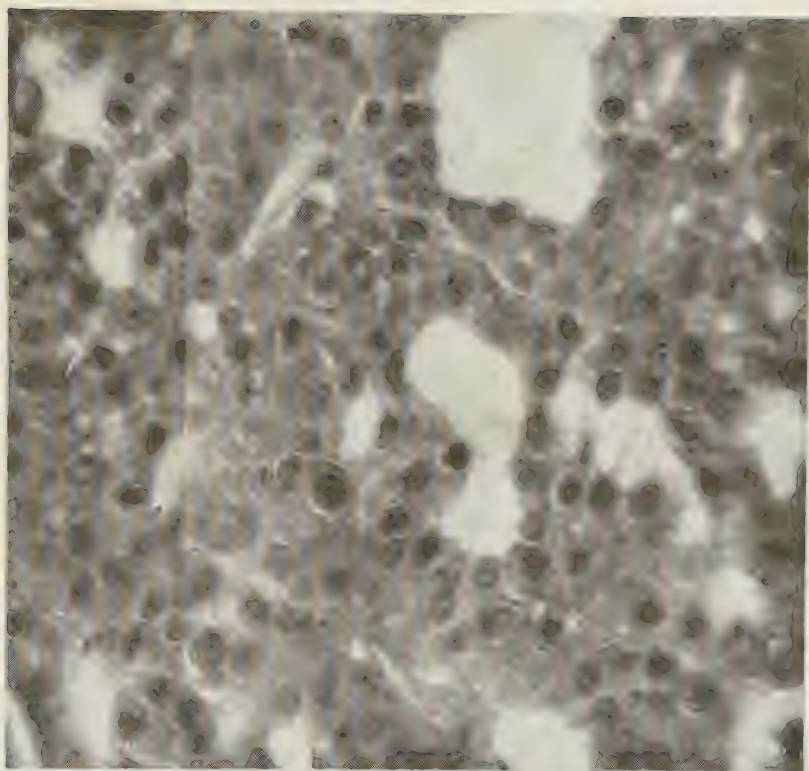


FIG. 6. — Deuxième récurrence cutanée d'octobre 1940
(voir page 39).

guérison dans la métaphyse fémorale. Il s'agit là d'un test valable quoique non spécifique, de l'action de l'hormone parathyroïdienne. Cette démonstration avait d'ailleurs été faite dans un cas par RUTISHAUSER et dans un autre par MOOLTEN et HAYWOOD. Ces expériences ont confirmé la signification physiologique de l'affection.

Nous avons vu, qu'au point de vue des manifestations cliniques de l'hyperparathyroïdie, osseuses et musculaires, cette observation présentait des particularités. Ces particularités ne sont pas moins curieuses en ce qui concerne l'évolution de l'adénome en tant que tumeur.

Sur l'évolution de l'adénome, nous serons bref puisque nous l'avons déjà indiquée dans l'étude histologique. Nous la rappellerons en quelques mots. Quelques mois après l'ablation du premier adénome à cellules principales, survient une récurrence locale qui nous fait envisager l'hypothèse d'adénomes multiples, la deuxième tumeur pouvant s'être développée aux dépens d'un fragment parathyroïdien laissé en place lors de la première intervention. C'est alors que l'examen histologique nous montre un aspect nettement évolutif de la tumeur extirpée nous conduisant à une intervention aussi complète que possible et nous faisant craindre l'éventualité de récurrence locale ou de métastase.

Or, ces deux éventualités se produisent simultanément quelques mois plus tard, récurrence locale et métastase pulmonaire, mais nous devons retrouver dans

ces nouvelles localisations des aspects histologiques des 2 types si différents constatés antérieurement. Dans les récidives locales, aussi bien celle qui fut extirpée en octobre 1940 que celle qui fut découverte à l'autopsie, existait cet aspect trabéculaire de cellules surtout foncées, oxyphiles, disposées en cordons, avec mitoses assez nombreuses, aspect nettement néoplasique confirmé par la tendance extensive et l'infiltration des tissus voisins (thyroïde) et des ganglions. Dans la métastase pulmonaire, par contre, nous devions retrouver l'aspect alvéolaire d'adénome simple à cellules principales claires, reproduisant exactement l'aspect de la première tumeur de 1937.

D'ailleurs, par la suite, si l'état de la malade allait en empirant du fait des signes d'hyperparathyroïdie, la récidive locale restait très discrète et même imperceptible à l'examen clinique et la métastase pulmonaire, restée unique, ne subissait aucun accroissement. Ainsi, en ce qui concerne les lésions anatomiques, se succédaient des lésions purement adénomateuses, puis néoplasiques locales peu évolutives, tandis que la métastase à distance, non évolutive d'ailleurs, était purement adénomateuse. Ainsi, nous paraît-il impossible de décider si ce cas doit entrer dans le cadre : dégénérescence maligne d'un adénome, éventualité exceptionnelle rendue probable ici par l'évolution locale infiltrante de la tumeur, ou dans celui d'adénome malin métastatique par analogie avec les cas semblables d'adénome thyroïdien, possibilité évoquée par la structure bénigne de la métastase pulmonaire.

OBSERVATIONS DE TUMEURS MALIGNES DES PARATHYROIDES

Les tumeurs malignes des Parathyroïdes sont encore actuellement rares, surtout celles évoluant en donnant des signes osseux. WELLBROOCH, en publiant un cas d'adénome malin de la parathyroïde, en 1929, passa en revue la littérature à ce sujet et signala certains cas lui semblant devoir rentrer dans le cadre des tumeurs malignes des Parathyroïdes. Nous avons repris ces différents cas que nous allons exposer très rapidement car aucun ne permet, de façon formelle, de conclure en faveur de ce diagnostic.

Dans un cas d'Ostéite fibreuse, PARREIRA et CASTRO FRIERI trouvèrent une tumeur parathyroïdienne ayant à l'examen microscopique l'aspect du tissu parathyroïdien normal. Les auteurs notèrent plusieurs figures mitotiques.

ROFFO et LANDIVAR rapportent l'observation d'un ouvrier italien, âgé de 60 ans, porteur depuis l'âge de 25 ans d'une tumeur siégeant au pôle inférieur gauche de la glande thyroïde et grossissant lentement. Six mois avant l'entrée du malade à l'hôpital, apparut une tumeur suprasternale causant de violentes douleurs calmées par le décubitus. Des radiographies mon-

trèrent une tumeur médiastinale d'environ 10 cm. de diamètre, mobile, mais sans variation de volume avec les pulsations de l'aorte. A l'opération, les auteurs trouvèrent, adhérente à la thyroïde, une tumeur entourée d'une capsule fibreuse qui envoyait des prolongements à l'intérieur de la masse tumorale. Histologiquement, le tissu néoplasique était formé de follicules constitués par des cellules cylindriques contenant des noyaux en mitose. Dans quelques uns de ces follicules, on notait de grands noyaux vacuolaires.

Le malade mourut 4 mois après l'opération et à l'autopsie, on s'aperçut que la tumeur avait métastasé dans les poumons et le foie. Les métastases étaient constituées de cellules allongées et polyédriques avec des limites bien définies. La glande thyroïde était envahie par le tissu néoplasique.

T. KOCHER rapporte 8 cas de tumeurs dont la structure ressemble à celle d'une glande parathyroïde ; l'élément prédominant étant la grande cellule claire. Toutes ces tumeurs contenaient du glycogène et de la substance colloïde ; certaines des canaux de Kurnsteiner. La plupart présentaient des zones de tissu d'aspect sarcomateux et parfois des cellules géantes. Dans un cas, la tumeur avait envahi les muscles et les veines avoisinants, dans un autre, la trachée et l'œsophage et dans un troisième, la trachée. Dans une de ces observations décrites par A. KOCHER, des métastases existaient dans la plèvre, les poumons et les ganglions lymphatiques bronchiques. C'est à cause des métastases que T. KOCHER considéra toutes ces

tumeurs comme malignes car les examens anatomo-pathologiques ne permettent pas d'en établir la nature.

LANGHANS rapporte 2 cas de formes épithéliales de Strumes malignes. Le premier cas est celui d'un homme de 55 ans, porteur d'une masse proéminente de $10 \times 10 \times 5,5$ cm. siégeant dans la partie latérale du cou et s'étant développée rapidement. Aux pôles supérieur et inférieur de cette masse, se trouvaient des veines remplies de tissu tumoral. Le nodule consistait essentiellement en masses cellulaires dans lesquelles se trouvaient beaucoup de cavités glandulaires et à côté de ces dernières beaucoup de parties encore non organisées. Par endroits, les cellules sont grandes, polyédriques, claires, riches en glycogène. On y rencontre aussi de hautes cellules claires et cylindriques qui limitent des lumières tubulaires rappelant les canaux de Kursteiner par suite de la disposition des noyaux au pôle libre des cellules. LANGHANS donne comme preuve de malignité le fait que la masse tumorale a pénétré dans les veines et la capsule.

Le deuxième cas de LANGHANS, déjà rapporté par T. KOCHER, concerne un homme de 48 ans, porteur depuis très longtemps d'une tumeur cervicale avec métastase scapulaire. La nature maligne de la tumeur n'est pas affirmée par l'auteur, il en émet simplement la possibilité vu l'existence de la métastase.

FASIANI, en 1923 rapporta un cas d'Adénome malin de la Parathyroïde ne s'accompagnant pas, semble-

t-il de signes osseux, l'auteur n'en faisant pas mention. La malade, âgée de 65 ans, présentait une masse du volume d'un poing dans la région cervicale gauche, mobile, de consistance élastique, non douloureuse. La tumeur extirpée à l'opération correspond au lobe gauche de la thyroïde. Elle est entourée d'une mince capsule. A la section, on observe quelques cavités kystiques et de nombreux nodules de dimensions variables qui arrivent à constituer la plus grande partie de la tumeur.

A l'examen histologique, on note l'existence de nodules néoplasiques disséminés dans la thyroïde : la plupart de forme arrondie et de dimensions variables. Ces nodules, toujours bien limités et entourés par des capsules fibreuses interrompues par endroits par des prolongements néoplasiques qui les pénètrent, sont constitués par des éléments cellulaires tendant à se disposer en cordons séparés par des espaces vacuolaires tapissés d'un revêtement endothélial continu.

Les cellules, qui constituent le tissu de ces nodules néoplasiques, ont des caractères morphologiques différents. On note des îlots et des cordons constitués par des masses protoplasmiques peu denses et peu avides de colorant dans lesquelles on ne distingue pas de limites cellulaires et qui présentent de nombreux noyaux arrondis ou ovalaires, vacuolaires et riches en chromatine, parsemés et séparés par de minces tractus protoplasmiques.

Disséminées parmi les précédentes ou groupées en nids, ou disposées en cordons réguliers, se trouvent

des cellules plus volumineuses, arrondies, ovalaires ou polyédriques, à protoplasma abondant, granuleux se colorant fortement par l'éosine. Les séparations entre certaines de ces cellules manquent quelquefois, il en résulte un syncytium de protoplasma avec de nombreux noyaux. Ça et là, on observe, soit dans les cellules avides d'éosine, soit dans les cellules claires, soit dans les masses protoplasmiques, des noyaux gigantesques ronds ou ovalaires très riches en chromatine. La présence de glycogène et de masses colloïdales a pu être mise en évidence.

Par endroits, on peut suivre l'invasion du néoplasme. Le tissu tumoral enfermé dans une capsule fibreuse entaille cette barrière et, sous forme de minces bandelettes cellulaires, avance dans le tissu moins dense de la thyroïde.

Dans toutes les observations que nous venons de voir, il n'est que peu ou pas fait mention de la clinique, surtout en ce qui concerne les signes osseux. Il faut toutefois signaler que la plupart ont été publiées à une époque où l'on connaissait mal les rapports entre les parathyroïdes et les maladies osseuses. Les observations, que nous allons passer maintenant en revue, sont à ce sujet beaucoup plus complètes.

MANDEL a rapporté en 1926, l'observation d'un homme de 38 ans atteint d'ostéite fibreuse. Cinq ans auparavant, c'est-à-dire en 1921, le malade avait noté une fatigue dans les membres inférieurs qui, augmentant de jour en jour, l'avait obligé à quitter son travail. Puis, quelques années après, apparurent dans

les hanches des douleurs qui ne diminuèrent sous l'effet d'aucun traitement. En 1924, la marche n'était possible qu'avec des béquilles. En octobre 1924, le malade fut admis à la clinique et l'examen radiologique montra, à cette époque, des images caractéristiques d'ostéite fibreuse du bassin et du fémur gauche. En décembre 1924, survint une fracture spontanée du fémur gauche. En juin 1925, les membres inférieurs sont paralysés, la marche est totalement impossible ainsi que la station debout.

D'après ERDHEIM, l'augmentation parathyroïdienne est la conséquence et non la cause de la maladie osseuse. En admettant l'exactitude de cette théorie, l'essai d'amener à l'organisme la substance parathyroïdienne devait conduire à un effet thérapeutique et MANDL, comme conséquence logique à ces considérations, procéda à la transplantation de 4 parathyroïdes prélevées sur un moribond. Par la suite, ne constatant aucune amélioration, il décida, bien qu'il n'existât aucun signe de tumeur parathyroïdienne, de faire une exploration de la région thyroïdienne. Il découvrit une tumeur au niveau du pôle inférieur gauche de la thyroïde, tumeur nettement limitée des tissus avoisinants et entourée d'une capsule conjonctive.

L'examen microscopique montrait la structure typique du tissu parathyroïdien. La tumeur était composée d'alvéoles et de cordons plexiformes anastomosés, séparés les uns des autres par des bandelettes de tissu conjonctif. Les cellules épithéliales des alvéoles sont disposées en mosaïque. Elles ont un pro-

toplasma tantôt clair comme de l'eau (wasserhelle Zelle), tantôt rempli de fines granulations éosinophiles. Les noyaux sont en général ronds, clairs, de taille variable, avec parfois des figures de mitoses. D'après ERDHEIM, MARESH et PRISEL qui examinèrent cette tumeur, la nature maligne peut être admise, vu la grandeur variable des noyaux cellulaires, vu les figures de mitoses trouvées par endroits et vu le polymorphisme des cellules.

J. P. PETERSMA rapporte l'observation d'un cultivateur âgé de 32 ans, chez qui des douleurs apparurent, siégeant dans le dos et les membres et augmentant avec les efforts physiques. Ces douleurs s'accompagnaient d'une diminution de la force musculaire qui obligea le malade à cesser son travail, d'un manque d'appétit et d'une chute du poids. Puis, par la suite, une grosseur se développa au niveau de la partie supérieure de la joue gauche correspondant à une tumeur du maxillaire. Le malade fut privé de la vue, momentanément d'ailleurs. La calcémie variait entre 110 et 139 milligrammes pour 1.000 ; la phosphorémie était de 21 milligrammes pour 1.000. Les radiographies montraient une décalcification de tout le squelette, avec présence d'un kyste dans le fémur gauche et plusieurs petites taches claires dans les autres os.

A l'opération, PETERSMA trouva une petite masse de la grosseur d'une châtaigne adhérente aux tissus voisins et une hémithyroïdectomie fut nécessaire à cause de l'impossibilité de séparer la tumeur de la thyroïde.

Les suites opératoires furent marquées par l'apparition d'un signe de Chvostek et de signes tétaniques qui cédèrent rapidement par l'injection intraveineuse de calcium. Un an après, le malade pouvait reprendre son travail et les radiographies permettaient de constater une forte augmentation de l'opacité du squelette.

A l'examen histologique, à côté du tissu thyroïdien, on trouve un processus tumoral. Cette tumeur est formée par des cellules à protoplasma clair, groupées en plages plus ou moins étendues et séparées par des bandes de tissu parcourues par de petits vaisseaux. A certains endroits, on note des zones de nécrose. Malgré le peu de figures de mitoses et le peu d'atypie cellulaire de la tumeur, PETERSMA conclut à la malignité sur le fait qu'on peut déterminer très nettement que la tumeur pénètre dans des vaisseaux.

Le cas observé par WILDER à la « Mayo Clinic » en 1925, concerne une femme de 32 ans, chez laquelle était apparue, quatre ans auparavant, une douleur de la hanche droite s'accompagnant de raideur et augmentée par la station debout. Une petite masse avait été notée dans la région thyroïdienne en 1923.

La fatigue musculaire augmentant progressivement, les douleurs siégeant d'abord dans la hanche et les genoux, intéressant par la suite tous les os et les articulations, respectant les muscles, obligèrent la malade à marcher d'abord avec des béquilles. L'impotence fonctionnelle fut, par la suite, complète, obligeant la malade à s'aliter.

Les radiographies montrèrent d'abord une décalcification des os du bassin, puis de la colonne vertébrale et du crâne. Une région kystique fut notée au niveau de l'extrémité inférieure du fémur droit.

Une masse probablement osseuse était palpable au niveau de la partie gauche du maxillaire supérieur. Une biopsie de la zone kystique du fémur montra que le tissu enlevé était une tumeur à cellules géantes.

La calcémie oscillait aux environs de 112-122 milligrammes pour 1.000, la phosphorémie entre 14 et 19 milligrammes pour 1.000.

La tumeur parathyroïdienne fut enlevée au mois de décembre 1927. Les suites opératoires immédiates furent satisfaisantes, malgré une chute brusque de la calcémie à des valeurs tétanigènes. La tétanie ne survint pas, on nota toutefois un engourdissement et des picotements au niveau des extrémités. Ces symptômes cédèrent rapidement par l'administration de phosphate de chaux.

L'examen anatomo-pathologique fut pratiqué par WELLBROCH. La tumeur était nodulaire, élastique par endroits, ferme en d'autres, entourée d'une épaisse capsule fibreuse. L'examen microscopique des nodules montra la structure habituelle de la glande parathyroïde : aspect lobulé, compact, en tubes ou cordons, avec des espaces intermédiaires bordés par un endothélium sur lequel s'appuie la base des cellules épithéliales. Dans certaines bandes, les limites cellulaires étaient très peu visibles. Les noyaux, vacuolaires, riches en chromatine, variaient fortement en dimen-

sions ainsi que variaient la taille et le nombre des granulations chromatiques. De nombreuses figures de mitoses étaient observées.

Le diagnostic de malignité fut basé sur le polymorphisme des cellules : 1^o masses protoplasmiques amorphes à noyaux lymphoïdes de dimensions variables ; 2^o cellules plus grandes à cytoplasme plus fortement coloré ; 3^o grandes cellules claires, polygonales à noyaux vacuolaires riches en chromatine. Ce diagnostic fut basé aussi sur l'existence de noyaux hyperchromatiques avec d'assez nombreuses figures de mitoses et sur l'invasion de toute la capsule par les éléments néoplasiques. WELLBROCH pense que les petits nodules situés autour des grands pourraient être des métastases locales.

BARBET, dans sa thèse, rapporte un cas d'épithélioma de la parathyroïde. Il s'agit d'une malade qui fut envoyée à Berck avec le diagnostic de Mal de Pott. Ce diagnostic fut posé à cause des douleurs siégeant au niveau du membre inférieur droit et de la colonne vertébrale lombo-sacrée. L'extension des douleurs et des lésions font envisager l'hypothèse d'une tumeur osseuse et la malade est hospitalisée à Villejuif.

Les radiographies montrent une décalcification générale du squelette avec un énorme kyste occupant les régions trochantérienne et sous-trochantérienne du fémur gauche. Les douleurs qui tendent à se généraliser, l'impotence fonctionnelle, la petite tumeur de la région latéro-thyroïdienne gauche qui apparaît.

quelques mois après orientent vers la possibilité d'une Ostéose parathyroïdienne.

Une tumeur de la grosseur d'une cerise siégeant au pôle supérieur du lobe gauche de la thyroïde, en partie incluse dans cette glande est extirpée. Les jours qui suivent l'opération sont marqués par quelques signes de tétanos. L'amélioration fonctionnelle consécutive à l'intervention progresse, les signes radiologiques s'améliorent, les douleurs rétrocedent.

Puis les douleurs reprennent, gagnent les membres supérieurs et la malade meurt dans un coma acidosique par insuffisance rénale liée à l'existence d'une lithiase.

La tumeur est encapsulée, ovoïde, de 25 millimètres de diamètre maxima. A l'examen histologique, des formations tumorales glanduliformes sont notées, formées de grandes cellules cylindriques à noyau arrondi, à protoplasma clair et vacuolaire. De nombreuses figures de mitoses sont notées ainsi que l'existence d'embolies lymphatiques et veineuses. Le diagnostic de malignité est basé sur la présence des embolies et des mitoses.

Guy, en 1929, rapporta l'observation d'une femme âgée de 29 ans, porteuse d'une tuméfaction de la région du lobe gauche de la thyroïde apparue 5 ans auparavant. Cette masse était le seul signe clinique, le reste de l'examen physique étant absolument négatif. Cette tumeur fut extirpée sous anesthésie locale.

C'était une masse enveloppée par une capsule fibreuse, bien limitée des organes avoisinants. Elle

est formée d'une zone médiane de 3 à 4 centimètres de diamètre, gris jaunâtre et gélatineuse, traversée par des cordons blanchâtres qui pénètrent dans le cortex mesurant 1 à 1,5 centimètre d'épaisseur.

Histologiquement, la tumeur est divisée en masses ou cordons bien démarqués sauf aux endroits où les cellules sont dégénérées et donnent lieu à une structure fibreuse comme dans la partie centrale de la tumeur. Les cellules sont fusiformes, placées les unes contre les autres, le protoplasma est rose pâle, finement granuleux ; les noyaux bien distincts sont foncés, ronds ou ovales, sans nucléole. On observe, de temps en temps, quelques mitoses.

Le diagnostic anatomo-pathologique qui fut porté à ce moment était celui d'Adénome de la glande parathyroïde.

Dix mois après cette intervention, la malade revenait à la clinique. Trois nodules étaient apparus auprès de la cicatrice opératoire. Deux des nodules étaient situés de chaque côté du cou, le troisième siégeait au niveau de l'extrémité interne de la clavicule gauche. Les deux nodules cervicaux étaient fermes, non adhérents à la peau, le gauche un peu fixé au plan profond. Au niveau du nodule claviculaire, la peau était rouge.

Guy se demanda si ces deux nodules ne représentaient pas une hyperplasie compensatrice des glandes parathyroïdes restantes par suite d'une demande excessive d'hormone parathyroïdienne, mais la possibilité de métastases d'une tumeur maligne fut envisagée. Le

nodule claviculaire fut biopsié. Les images microscopiques sont entièrement différentes de celles de la première tumeur. Les cellules ayant toutefois quelques ressemblances avec celles du premier adénome, présentent des variations importantes de dimensions et de formes. Les mitoses sont nombreuses. En aucun endroit, les cellules ne sont disposées en palissade et elles se développent de façon anarchique. Elles infiltrant les tissus avoisinants. En résumé, l'image est celle d'une tumeur maligne d'origine épithéliale. Les autres nodules, extirpés quelque temps après, présentent la même structure.

Six mois plus tard, malgré la radiothérapie profonde, le nodule claviculaire avait récidivé et deux autres petites tumeurs étaient palpables dans le cou.

Environ 2 ans plus tard, ces masses avaient beaucoup augmenté de volume. Au niveau de la clavicule, la peau était ulcérée et saignotait. Pour la première fois, une métastase pulmonaire était observée. Malheureusement, Guy ne put suivre cette malade, car il eut été intéressant de connaître la structure de cette métastase pulmonaire.

Quoi qu'il en soit, cette observation présente une certaine similitude avec la nôtre quant à l'évolution de la tumeur. D'abord, adénome de la Parathyroïde, puis récidive locale avec modification de la structure et caractère néoplasique du tissu tumoral, ensuite métastase pulmonaire. Enfin, comme dans notre cas, on peut noter l'inefficacité de la radiothérapie.

Paul SAINTON et J. L. MILLOT ont rapporté une très

intéressante observation de Dégénérescence maligne d'un Adénome parathyroïdien éosinophile.

Il s'agissait d'un malade de 43 ans qui 5 ans auparavant avait été traité, par LERI, pour des algies dans les membres. Le premier diagnostic de rachitisme avait été modifié à la suite de la constatation d'une tumeur du maxillaire supérieur. SAINTON et MILLOT examinèrent cette tumeur et notèrent une Ostéite fibreuse du maxillaire supérieur. Cette ostéite s'accompagnait de malformations du type pagétique siégeant au niveau du crâne et des os des membres inférieurs tandis que les membres supérieurs, les côtes, le bassin présentaient des déformations du type fibrokystique de Recklinghausen. La calcémie était de 137 milligrammes pour 1.000. Ce tableau clinique posa l'indication d'une exploration chirurgicale des glandes parathyroïdes. Le Professeur CUNÉO enleva, à droite, la parathyroïde inférieure grosse comme une lentille, à gauche, la parathyroïde inférieure augmentée de volume.

L'examen histologique montra, à gauche, un adénome à cellules éosinophiles, à droite, une parathyroïde normale du type semi-compact.

Les suites opératoires furent bonnes, l'état général s'améliora, les douleurs dans les membres disparurent.

Mais la tumeur du maxillaire augmente de nouveau de volume, les douleurs réapparaissent dans les membres. Une nouvelle intervention étant impossible, un traitement radiothérapique est institué. La

calcémie passe de 130 à 160 milligrammes pour 1.000, quelques troubles digestifs surviennent. Deux ans et demi après la première intervention, la radiothérapie n'ayant donné aucun résultat, une nouvelle exploration des parathyroïdes est pratiquée. Elle permet de trouver au niveau du pôle inférieur gauche de la thyroïde, une tumeur du volume d'une noix comprise sous la capsule thyroïdienne.

Cette tumeur est composée de nodules limités par une capsule conjonctive. Certains nodules étant constitués par des « cellules épithéliales éosinophiles » reproduisent la structure du premier adénome. D'autres nodules, d'ailleurs plus irréguliers, sont formés de « cellules plus volumineuses spongiocytaires ou chromophobes ». « En certains points, il y a une véritable désorganisation architecturale avec des boyaux désordonnés de cellules atypiques hyperchromatophiles présentant de nombreuses mitoses. Ces aspects de dégénérescence cellulaire joints à l'envahissement de l'atmosphère graisseuse périglandulaire et à l'effraction capsulaire témoignent d'une dégénérescence maligne d'un adénome parathyroïdien ».

Les suites opératoires furent excellentes, mais rapidement, la malade devint cachectique.

Dans ce cas, nous voyons encore le développement d'une tumeur maxillaire, l'existence de douleurs siégeant dans les membres. Les examens histologiques précis nous montrent une dégénérescence maligne ; la malignité étant basée sur l'existence de cellules volumineuses avec désorganisation architecturale, de

nombreuses mitoses, et sur l'envahissement des tissus avoisinants.

Après avoir exposé les différents cas de tumeurs malignes des parathyroïdes que nous venons de passer en revue, résumons maintenant les constatations sur lesquelles se sont basés les auteurs pour diagnostiquer la malignité des tumeurs.

L'existence de métastases pulmonaires ou pleurales (GUY, KOCHER, ROFFO et LANDIVAR) ; hépatiques, trachéales ou œsophagiennes (KOCHER) ; l'envahissement des tissus avoisinants (SAINTON et MILLOT, GUY, FASIANI, KOCHER) ; de la thyroïde, des veines ou des lymphatiques (BARBET, LANGHANS) sont autant de preuves de malignité.

Histologiquement, on peut porter ce diagnostic quand on note une solution de continuité dans la capsule conjonctive entourant le processus tumoral pour laisser se développer vers les tissus avoisinants des prolongements néoplasiques (FASIANI, WELLBROCH). Mais les signes les plus importants et les plus souvent notés par les auteurs sont le développement anarchique de grandes cellules très polymorphes contenant des noyaux de taille variable parfois vacuolaires, souvent très riches en chromatine, et la constatation de nombreuses figures de mitoses nucléaires.

A PROPOS DE LA MÉTASTASE PULMONAIRE

Dans notre cas, un autre fait digne de remarques est l'existence d'une métastase pulmonaire. Nous avons vu que cette métastase fut découverte 3 ans après la première intervention, 1 an après la constatation de la récurrence locale à structure maligne. Cette métastase ne subit radiologiquement aucune modification jusqu'à la mort de la malade en octobre 1941. Nous avons vu, en étudiant l'anatomie pathologique des différents fragments prélevés à l'autopsie, que cette métastase, comme on aurait pu s'y attendre, n'avait aucun caractère malin, qu'elle ne reproduisait pas la structure de la récurrence locale, mais qu'au contraire, elle était histologiquement identique à la première tumeur cervicale extirpée en janvier 1938.

L'existence de métastases pulmonaires dans les cas de tumeurs malignes des Parathyroïdes a été signalée par quelques auteurs (ROFFO et LANDIVAR., KOCHER, GUY), mais nous n'avons trouvé pour ces métastases aucun examen histologique.

GUY en discutant son cas, signale que les 3 nodules qui apparurent pendant l'année suivant l'opération, firent d'abord penser à une hyperplasie compensatrice

ou adénomateuse de tissu parathyroïdien restant ou aberrant. Les 2 nodules supérieurs étaient dans la position typique des deux glandes parathyroïdes supérieures et l'inférieur, sur la clavicule était considéré comme un nodule aberrant possible. Mais comment admettre une hyperplasie compensatrice des glandes restantes alors qu'il n'y avait pas eu, après l'extirpation de la tumeur primitive, de signes d'insuffisance parathyroïdienne, conformément à la théorie d'Erdheim.

Comment dans notre cas expliquer l'existence de la métastase pulmonaire ? Est-ce une métastase de tumeur maligne ou doit-elle être considérée comme une hyperplasie de tissu parathyroïdien de siège anormal. Les examens histologiques vont à l'encontre de la première hypothèse puisque cette métastase reproduisait la structure d'un adénome bénin. Au sujet de la deuxième éventualité, la question se pose de savoir si l'on peut trouver à l'intérieur du parenchyme pulmonaire des éléments d'origine parathyroïdienne susceptible de s'hyperplasier. Peut-on embryologiquement en expliquer l'existence ?

Toutes les données embryologiques qui suivent ont été tirées de l'étude des glandules parathyroïdes par M. GARNIER et R. TURPIN.

D'après les auteurs, les parathyroïdes tirent leur origine, chez les mammifères des 3^e et 4^e poches de l'appareil branchial.

La 3^e poche s'est divisée en deux portions. L'une cranio-dorsale donne le corpuscule épithélial antérieur

ou parathyroïde externe (parathyroïde III) ; l'autre plus importante, caudale et ventrale), se différencie en thymus profond antérieur.

La 4^e poche viscérale, de la même manière, se scinde en deux éléments : l'un dorsal, parathyroïde interne (parathyroïde IV) ; l'autre, ventral, thymus profond postérieur des Marsupiaux, le thymus provient exclusivement de la 3^e poche.

La parathyroïde externe (parathyroïde III) va par la suite s'accoler à la partie postéro-inférieure des lobes latéraux du corps thyroïde. La parathyroïde interne (parathyroïde IV) s'accole à l'ébauche thyroïdienne médiane parfois même pénètre à l'intérieur du tissu thyroïdien.

Mais l'appareil parathyroïdien est parfois plus complexe et il peut se développer des Parathyroïdes internes, accessoires et aberrantes.

Les parathyroïdes internes ou intra-thyroïdiennes sont inconstantes et WALTJ et HUGUENIN n'ont pu en trouver que 2 fois à l'examen de 138 pièces de thyroïdectomie. Généralement peu développées, ce sont plus souvent des îlots de cellules parathyroïdiennes que des formations glandulaires nettement déterminées et au point de vue physiologique, il semble qu'elles ne puissent remplir le rôle de glandules externes.

Les Parathyroïdes accessoires sont de petites formations parfois minuscules. Elles sont souvent groupées. D'après HARVIER, MOREL et PEPERE, le groupe principal est le groupe thymique constant chez le chat, il existe parfois chez l'homme.

Les Parathyroïdes aberrantes peuvent être localisées dans tout le territoire des 3^e et 4^e fentes branchiales. D'autre part, ces glandules peuvent subir des migrations et être entraînées sur la face antérieure du corps thyroïdien, vers le médiastin antérieur ou vers le médiastin postérieur. POOL a signalé des parathyroïdes aberrantes sur la face antérieure de l'isthme, THOMPSON, BERNARD sur le lobe latéral. Certaines parathyroïdes aberrantes peuvent suivre le thymus dans son développement et venir se placer dans le médiastin antérieur en position rétrosternale (WALTON). C. GORDON-TAYLOR et R. S. HANDLEY ont rapporté l'observation d'une tumeur intra-médiastinale s'accompagnant de signes osseux et de modifications du bilan calcique. Cette tumeur fut extirpée par voie transternale. HENDRIOCH a enlevé une tumeur rétrosternale de nature maligne chez une femme de 71 ans.

Les glandules parathyroïdes aberrantes se développant dans le médiastin postérieur sont plus rares. WALTON a publié une observation d'un adénome siégeant au niveau des 2^e et 3^e vertèbres dorsales.

En résumé, aucun auteur ne signale la présence de restes parathyroïdiens dans le parenchyme pulmonaire. Et si l'on peut comprendre la migration de parathyroïdes aberrantes dans le médiastin antérieur et dans le médiastin postérieur, il est difficile d'envisager embryologiquement soit une migration semblable, soit la présence d'îlots parathyroïdiens ou de Parathyroïdes accessoires à l'intérieur du paren-

chyme pulmonaire. Cette hypothèse semble devoir être écartée du fait que les appareils respiratoire et parathyroïdien n'ont pas la même origine embryologique.

Dans notre cas, il est difficile de conclure si la tumeur intra-pulmonaire correspond à une hyperplasie de tissu parathyroïdien plutôt qu'à une métastase pulmonaire de tumeur maligne ; l'embryologie n'est pas en faveur de la première hypothèse, l'examen histologique de la tumeur s'oppose à la seconde.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié un cas d'Ostéose parathyroïdienne et il nous paraît impossible de décider si ce cas doit entrer dans le cadre : dégénérescence maligne d'un adénome, éventualité exceptionnelle d'ailleurs rendue probable ici par l'évolution locale infiltrante de la tumeur, ou dans celui d'adénome malin métastatique par analogie avec les cas semblables d'adénome thyroïdien, évoqué par la structure bénigne de la métastase pulmonaire.

Au cours de cette longue évolution qui dura près de 5 ans, nous avons assisté à des poussées évolutives successives sous la dépendance manifeste de l'extension des récidives ou des métastases parathyroïdiennes, mais ne présentant aucun parallélisme régulier entre les syndromes humoraux, extra-osseux ou osseux.

Le rapport entre les formes histologiques observées et les manifestations cliniques n'apparaît pas davantage puisque des lésions différentes engendrèrent le même syndrome clinique, alors que des lésions identiques, à 4 ans de distance, réalisaient des tableaux différents.

Les rapports entre tumeurs malignes des Parathy-

roïdes et Ostéite fibro-kystique sont encore bien plus obscurs, étant donné la rareté des cas publiés avec les détails anatomo-cliniques suffisants. Cependant, il est d'ores et déjà certain que la tumeur maligne des parathyroïdes, qu'elle soit primitive ou secondaire à la transformation épithéliomateuse d'un adénome est susceptible de réaliser le même tableau clinique que l'adénome. L'évolution en est évidemment bien différente, il ne semble pas cependant que la malignité de ces tumeurs soit considérable et dans notre cas particulier, c'est la maladie hyperparathyroïdienne qui a causé la mort et non pas l'évolution d'une tumeur maligne.

Il est certain aussi que des tumeurs parathyroïdiennes malignes peuvent n'entraîner aucun symptôme osseux.

La nature et le mécanisme de l'action des parathyroïdes adénomateuses et épithéliomateuses sur le métabolisme calcique, l'excitabilité musculaire, les fonctions digestives, restent encore ignorés.

Vu : le Président de la thèse,

M. LEMIERRE.

Vu : le Doyen,

A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Gilbert GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- BARBET. — Sur un cas d'épithélioma de la parathyroïde (Thèse de Paris, juillet 1939).
- BÉRARD et ALAMARTINE. — Les glandules parathyroïdes et leurs tumeurs (*Lyon chirurgical*, 1909, 1, p. 721).
- BERTRAND-FONTAINE (Mme), MOULONGUET, LIÈVRE et NOEL. — Ostéose parathyroïdienne par adénome malin (Société d'Endocrinologie, séance du 26 mars 1942).
- FASIANI (G. M.). — Adénoma maligno della paratiroïde (*Archivio Italiano di Chirurgia Bologna*, t. 7, 1923, 427-440).
- GARNIER (M.) et TURPIN (R.). — Les glandules parathyroïdes (*Traité de Physiologie normale et pathologique*, sous la direction de H. ROGER et L. BINET, 2^e édition, Masson et Cie, éditeurs. Paris, 1939, t. IV, p. 405-605).
- GORDON-TAYLOR (G.) et HANDLEY (R. S.). — (Londres). — Un cas singulier d'hyperparathyroïdisme. Ablation d'une tumeur parathyroïdienne intra-médiastinale par voie transternale (*The British Journal of Surgery*, vol. 25, n° 97, juillet 1937, p. 6-16).
- GUY. — Tumors of parathyroid glands (*Surgery Gynec. Obst.*, 48, p. 557-565, avril 1929).
- HAMILTON (B.) et HIGHMANN (I. W. J.). — A test for abnormally large amounts of parathyroid hormone in blood (*J. of Clin. Investing*, 1936, 15, p. 99).

- HUEPER (W.). — The diuretic action of parathyroid extract (*Arch. of Int. Med.*, 1929, 44, p. 374).
- KOCHER (T.). — Zur klinischen Beurteilung der bösartigen Geschwülste der Schilddrüse (*Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 1908, 91, 197).
- LANGHANS (Th.). — *Virchow's Archiv. für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 69, 189, 1907.
- LIÈVRE (J. A.). — L'Ostéose parathyroïdienne et les Ostéopathies chroniques (Thèse de Paris, 1931).
- MANDL (F.). — Therapeutischer Versuch bei einem Falle von Ostitis Fibrosa Generalisata mittels Epithelkörperchentumors (*Zentralblatt für Chirurgie*, 1926, 5, 260).
- Sur la question de l'extirpation d'une tumeur parathyroïdienne dans l'Ostéite fibreuse généralisée (*Zentralblatt für Chirurgie*, 1929, 28, p. 1739-1745).
- Therapeutischer Versuch bei Ostitis Fibrosa Generalisata mittels extirpation eines Epithelkörperchentumors (*Wien. Klin. Wchn. Chir.*, 1925, XXXVIII, p. 1343).
- MARESC (R.). — Beitrage zur Kenntnis der Hyperplasie und tumoren der Epithelkörper (*Frankfurt Zeitschrift. für path. Wiesb.*, 1916, XIX, 159-171).
- MOOLTEN (J. E.), CLARKE (F. M.) et HAYWOOD. — Bio-essay of parathyroid adenoma in a case of generalized Osteitis fibrosa (*J. of Amer. Med. Assoc.*, 108, 1937, p. 111-112).
- MOULONGUET (P.). et LIÈVRE (J. A.). — Nouvelle observation d'Ostéose parathyroïdienne, amurie post-opératoire; guérison (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 54, 764-766, 16 mai 1938).
- Etude d'un cas d'Ostéose parathyroïdienne. Signes non osseux; complications post-opératoires; guérison (*Journal de Chirurgie*, 1939).

- PETERSMA (J. P.). — Een geval van Ziekte van Recklinghausen (Ostitis fibrosa cystica generalisata) met clinische genezing na Operatieve verwizdering van een maligna adenoom van een bijschildklier (*Nederl. tijdschr. v. geneesk.*, 81, 2225-2231, 15 mai 1937).
- ROFFO (A. H.) and LANDIVAR (Y. A. F.). — Carcinoma of the parathyroid with metastasis simulating an aneurysm of the aorta (*Prensa Med. Argentina*, 1914).
- SAINTON (P.) et MILLOT (J. L.). — Les lésions osseuses et parathyroïdiennes dans la maladie de Recklinghausen (*Annales d'Anatomie pathologique*, n° 1, janvier 1931).
- SAINTON (Paul), LITCHTENBERG et MILLOT (J.). — Histoire clinique, anatomo-pathologique et thérapeutique, d'une hyperparathyroïdie (Société Méd. des Hôp. de Paris, n° 20, 19 juin 1933, séance du 9 juin 1933).
- SAINTON (Paul) et MILLOT (J.). — Dégénérescence maligne d'un adénome parathyroïdien au cours d'une maladie de Recklinghausen (*Annales d'Anatomie pathologique*, 1933, p. 813).
- SNAPPER. — Rapports entre les parathyroïdes et le squelette (Rapport au XXIV^e Congrès français de Médecine).
- Les différents caractères de l'hyperparathyroïdie (*Acta Medico Scandinavica*, vol. CIII, fasc. III, V, 1940, in *Revue du Rhumatisme*, juillet 1941, p. 469).
- VOGT (F.). — Ueber einem Fall von abnormer Grösse und Lage der Epithelkörper Adenome (*Zentralblatt für Chirurgie*, t. 68, n° 19, 10 mai 1941, p. 890-892).
- WALTON. — Surgical treatment of parathyroid tumours (*British J. Surg.*, 19, 285-291, oct. 1931).
- WELTI et JUNG. — Chirurgie des Parathyroïdes (Rapport au XLII^e Congrès de Chirurgie) (*Journal médical français*, n° 1, janvier 1932).

WELLBROCH. — Malignant Adenoma of parathyroïd gland.
(*Endocrinology*, 13, 285-294, mai-juin 1929).

WILDER (R. M.). — Hyperparathyroïdism; Tumors of the
parathyroïd glands with Osteitis fibrosa (*Endocri-*
nology, 13 mai-juin 1929).

